

(E)-ALCENYL-5 DESOXY-2' URIDINES PAR COUPLAGES D'ORGANOZIRCONIENS
 ÉTHYLIENIQUES AVEC L'IDO-5 O-3',5'-BIS (TRIMETHYL) DESOXYURIDINE,
 CATALYSES PAR DES COMPLEXES ORGANOPALLADIÉS

Patrice VINCENT, Jean-Pierre BEAUCOURT et Louis PICHAT *

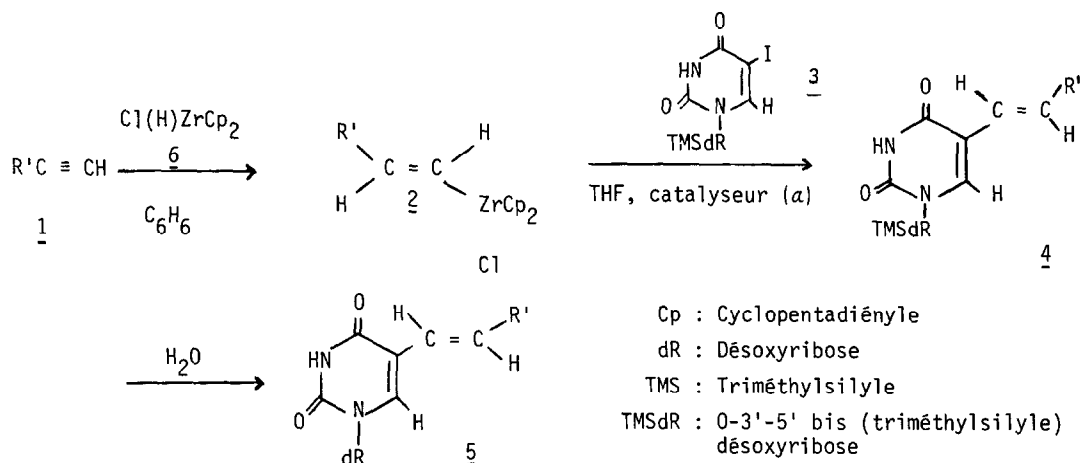
Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY - F 91191 GIF SUR YVETTE (FRANCE)

Summary : (E) 5-Alkenyl 2'-deoxyuridines are obtained with moderate to high yields
 by the palladium catalyzed reaction of alkenylzirconium reagents with
 O-3',5'-bis(trimethylsilyl) deoxyuridine in T.H.F.

L'intérêt suscité par les désoxy-2' uridines substituées en C-5, comme inhibiteurs
 d'enzymes ou agents antitumoraux (1-3) nous a incités, après avoir obtenu les alcynyl-5 désoxy
 2' uridines (4), à préparer de façon stéréosélective, quelques (E) alcényl-5 désoxy-2' uridi-
 nes. Bergstrom a obtenu de tels produits par couplage de composés allyliques avec un intermé-
 diaire organopalladié de la chloromercure-5 désoxy-2' uridine (5). Mertes a obtenu des aryl-5
 pyrimidines nucléosides et nucléotides soit par la réaction précédente soit par une réaction
 photolytique (6).

Nous avons condensé l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée 3 en présence d'un complexe
 organopalladié (a) avec divers organozirconiens éthyléniques 2 obtenus (7-9) par hydrozirco-
 nation des alcynes 1 à l'aide du réactif de Schwartz (12) : Cl(H)ZrCp_2 : 6. Nous avons ainsi
 obtenu de manière stéréosélective les (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines silylées 4 dont
 l'hydrolyse a donné les nucléosides 5. Les résultats sont rapportés dans le tableau.

Au réactif de Schwartz Cl(H)ZrCp_2 (4 mmoles) dissous dans 15 ml de benzène anhy-
 dre, on ajoute l'alcyne 1 (4 mmoles) à température ambiante ; le complexe formé est agité
 pendant 2 heures. Après évaporation du benzène, on ajoute, le THF anhydre (15 ml), l'iodo-5
 désoxy-2' uridine silylée 3 (1 mmole) préparée selon (10) et le catalyseur au palladium (a).
 Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante, puis dilué dans de
 l'éther. La solution étherée, après lavage à l'eau saturée de chlorure d'ammonium, est évapo-
 rée puis hydrolysée par un mélange eau-méthanol. Appliquée à l'acétylène 1m la méthode donne
 un excellent rendement en vinyl-5 désoxy-2' uridine sans formation d'anomère α alors que la
 synthèse par désoxyribosylation du vinyl-5 uracile (13) beaucoup plus longue donne un mélange
 d'anomères α et β . La méthode a été appliquée à des acétyléniques porteurs de diverses fonc-
 tions : Cl 1a ; OH 1j ; COOH 1k ; CN 1c ; COOR 1i, 1o. Pour ces deux dernières fonctions, on
 note l'absence de réduction significative par le réactif de Schwartz. Les rendements en
 nucléosides 5 sont moyens à bons. Les nucléosides ont été purifiés par chromatographie liquide
 (pression moyenne - appareil Miniprep), sur colonne de silice de type H (CHCl_3 - méthanol :
 85-15) et caractérisés par analyse élémentaire et par spectrométrie (IR, UV, SM, RMN ^1H et
 ^{13}C). La configuration "(E)" des alcènes ainsi obtenus a été mise en évidence par spectromé-
 trie RMN ^1H et infra-rouge.



ALCYNE	Rdt en <u>5</u> (%) (d)	ALCYNE	Rdt en <u>5</u> (%) (d)
Chloro-5 pentyne-1 <u>1a</u>	89	Undécyne-10 oate de méthyle <u>1i</u>	60
Hexyne-1 <u>1b</u>	95	Ethynylcyclopentanol (b) <u>1j</u>	55
Cyano-5 pentyne-1 <u>1c</u>	76	Acide pentyne-4 oïque (c) <u>1k</u>	70
Decyne-1 <u>1d</u>	96	Méthyl-2 butène-1 yne-3 <u>1l</u>	30
Hexadiyne-1,5 <u>1e</u>	80	Acétylène <u>1m</u>	83
Phénylacétylène <u>1f</u>	85	Hexyne-3 <u>1n</u>	65
p-Méthoxyphénylacétylène <u>1g</u>	39	Butynedioate d'éthyle <u>1o</u>	59
Ethoxyacétylène <u>1h</u>	49		

- a) Le catalyseur utilisé a été le dibenzonitrile-dichloropalladium (2%) pour tous les couplages sauf avec 1n et 1o. Dans ces deux cas, nous avons utilisé un équivalent de ZnCl₂ anhydre plus 5% de tétra (triphenylphosphine) palladium (8)
- b) La fonction alcool est protégée par tetrahydropyranylation : THP (11)
- c) La fonction acide est protégée par silylation
- d) Rendement par rapport à 3 en composé 5 isolé

Références

- 1 - D.V SANTI - J. Med. Chem. 23, 103 (1980)
- 2 - E. de CLERCQ - Plenary lecture, 4th International Round Table : "Nucleosides, Nucleotides and their biological applications" - Antwerp (1981)
- 3 - G.F HUANG, M. OKADA, E. de CLERCQ, P.F TORRENCE - J. Med. Chem. 24, 390 (1981)
- 4 - P. VINCENT, J.P BEAUCOURT, L. PICHAT - Tetrahedron Lett. 945 (1981)
- 5 - J.L RUTH, P. WARWICK, D.E BERGSTROM - J. Org. Chem. 46, 1432 (1981)
- 6 - C.F BIGGE, M.P MERTES - J. Org. Chem. 46, 1994 (1981)
- 7 - E.I NEGISHI, D.E VAN HORN - J. Am. Chem. Soc. 99, 3168 (1977)
- 8 - N. OKUKADO, A.O KING, D.E VAN HORN, B.I SPIEGEL, E.I NEGISHI - J. Am. Chem. Soc. 100, 2254 (1978)
- 9 - N. OKUKADO, D.E VAN HORN, W.L KLIMA, E.I NEGISHI - Tetrahedron Lett. 1027 (1978)
- 10 - C.C SWEeley, R. BENTLEY, M. MAKITA, M.M WELLS - J. Am. Chem. Soc. 85, 2497 (1963)
- 11 - M. MIYASHITA, A. YOSHIKOSHI, P.A GRIECO - J. Org. Chem. 43, 358 (1978)
- 12 - D.W HART, J. SCHWARTZ - J. Am. Chem. Soc. 96, 8115 (1974)
- 13 - R.A SHARMA, M. BOBEK - J. Org. Chem. 40, 2377 (1975)

(Received in France 16 September 1981)